



Instituto Ecuatoriano de la Propiedad Intelectual -IEPI-
Solicitud a la Dirección de Patentes

(12) Datos de la solicitud

Patente de Invención I	
Patente de Invención PCT en fase nacional	X
Modelo de utilidad	
Diseño Industrial	

Número de trámite	SP-06-6345
Fecha y hora de presentación	06-02-2006
Fecha de publicación	

(55) Título de la patente

FORMA DE ADMINISTRACIÓN A PRUEBA DE ABUSO

(51) Clasificación internacional de patentes

A 61 K 9/20 ; A 61 K 31/515 ; A 61 K 31/485 ; A 61 K 31/5513

(73) Solicitantes

Nombres	Nacionalidad	País--Ciudad	Dirección
GRÜNENTHAL GMBH	Alem.	Aachen, Alemania	Zieglesrstraße 6; D-52078

(74) Inventores / Diseñadores

Nombres	Nacionalidad	País - ciudad	Dirección
BARTHOLOMÄUS, Johannes	Alemana	Alemania	Burghöhenweg, 5, 52080 Aachen
KUGELMANN, Heinrich	Alemana	Alemania	Blücherplatz 7, 52068 Aachen

Invención referente a procedimiento biológico

Lugar de depósito	Fecha

(31) Declaraciones de prioridad

País	Número	Fecha
ALEMANIA	103 36 400.5	6 de Agosto de 2003 (06.08.2003)
ALEMANIA	103 61 596.2	24 de Diciembre de 2003 (24.12.2003)
ALEMANIA	10 2004 020 220.6	22 de Abril de 2004 (22.04.2003)

ALEMANIA	10 2004 032 051.9	1 de Julio de 2004 (01.07.2004)
----------	-------------------	------------------------------------

(75) Representante legal (R) o apoderado (A)

Notificar a:	DR. TEODOMIRO RIBADENEIRA MOLESTINA	
Casillero IEPI:	Casillero Judicial	Dirección: Alpallana 289 y Diego de Almagro, Edificio Alpallana II, Quinto Piso, Oficina 502
04		

(58) Resumen

La presente invención se refiere a una forma de administración termoconformada sin extrusión, a prueba de abuso que contiene, además de uno o más principios activos susceptibles de abuso, así como opcionalmente sustancias auxiliares fisiológicamente aceptables, al menos un polímero sintético o natural con una dureza de al menos 500 N y un procedimiento para la preparación de la misma.

Gráfico (Imagen en formato jpg)

ANEXO

Documentos que se acompañan a la solicitud

Comprobante ingreso N°.	X	Cesión	
Comprobante tasa de mantenimiento N°.	X	Poder	
N°. hojas memoria	31	Copia prioridad	X
N°. reivindicaciones	36	Otros documentos	X
N°. dibujos			

Observaciones

FIRMA DEL SOLICITANTE

FIRMA DEL ABOGADO

INSTRUCTIVO

Por favor llenar la solicitud en letra arial 12, los gráficos en formato jpg, luego del ingreso de cada inventor o solicitante tabular (TAB), ingresar las siglas internacionales de acuerdo con la norma ISO estipulada, adicionar en el CD o disquete la memoria descriptiva y reivindicaciones en formato WORD en letra arial 12, y por favor no alterar el formato. Cualquier adicional que creyere conveniente presentarlo por separado.

En todos los nombres: ingresar primero los apellidos con mayúsculas y luego los nombres con minúsculas.

Acompañar a la solicitud electrónica una copia en papel, la que deberá ser firmada por el solicitante y un abogado, según lo dispuesto en la Ley de Abogados del Ecuador, para trámites administrativos.

El solicitante cuando se trate de persona jurídica será firmado por su representante legal., o de ser el caso por el apoderado, quien lo representará.

NOTA: Para ingresar solicitudes de patentes de modelos de utilidad o de invención, deberán acompañarse las memorias técnicas con el juego de reivindicaciones y dibujos si fueren necesarios y parte de la descripción, contenida en la memoria., para ello ruego revisar el adjunto de la guía del solicitante y si es preciso, solicito que revisen en el sitio del espacenet, alguna patente similar a la que pretendan patentar con el objetivo que tengan claridad en la presentación, este sitio es <http://espacenet.com>

MEMORIA TÉCNICA

FORMA DE ADMINISTRACIÓN A PRUEBA DE ABUSO

La presente invención se refiere a una forma de administración termoconformada por medio de extrusión sin alteración de la coloración a prueba de abuso que contiene, además de uno o más principios (A) activos susceptibles de abuso, así como opcionalmente sustancias (B) auxiliares fisiológicamente aceptables, al menos un polímero (C) sintético o natural y opcionalmente al menos una cera (D), teniendo el componente (C), así como el componente (D) opcionalmente presente cada uno una dureza de al menos 500 N, así como a un procedimiento para la preparación de la forma de administración según la invención.

Muchos principios activos farmacéuticos, además de tener una actividad excelente en su ámbito de utilización en cuestión, son también susceptibles de abuso, es decir, pueden ser utilizados por un consumidor abusivo para originar efectos que no corresponden a su finalidad definida. De esta manera los opiáceos, por ejemplo, los cuales muestran una excelente actividad para combatir dolores de severos a muy severos, son utilizados frecuentemente por consumidores abusivos para inducir un estado de narcosis o euforia.

Con el fin de posibilitar el abuso, el consumidor abusivo desmenuza las formas de administración correspondientes, tales como comprimidos o cápsulas, por ejemplo molidas en un mortero, extrae el principio activo del polvo así obtenido con ayuda preferiblemente de un líquido acuoso y la solución resultante, opcionalmente después de filtrarse a través de algodón o celulosa, se administra parenteralmente, especialmente por vía intravenosa. En este tipo de administración, en comparación con la administración oral abusiva, se da un incremento más acelerado en los niveles de principio activo produciendo al consumidor abusivo el efecto deseado, o sea una "subida". Esta "subida" se obtiene también si la forma de dosificación pulverizada se administra nasalmente, es decir, se esnifa. Como las formas de administración por vía oral con liberación controlada que contienen principios activos susceptibles de abuso no suelen dar lugar a esa subida deseada por el consumidor abusivo, aún cuando se toman oralmente incluso abusivamente en grandes cantidades, tales formas de administración son también finamente desmenuzadas y extraídas con intención de abuso.

En el documento US-A-4.070.494 se propuso añadir un agente hinchable a la forma de administración para impedir el abuso. Cuando se añade agua para extraer el principio activo, este agente se hincha y origina que el filtrado separado del gel sólo contenga una pequeña cantidad de principio activo.

Un principio correspondiente para impedir el abuso parenteral se basa en el comprimido de múltiples capas descrito en el documento WO 95/20947, que tiene por separado el principio activo susceptible de abuso y al menos un agente gelificante cada uno en capas diferentes.

Otro principio para impedir el abuso parenteral se describe en el documento WO 03/015531 A2. Aquí se describe una forma de administración que contiene un analgésico opiáceo y un colorante como agente aversivo. El color liberado por manipulación inadmisibles de la forma de administración tiene la función de disuadir al consumidor abusivo de utilizar la forma de administración que ha sido manipulada.

Otra opción conocida para dificultar el abuso consiste en añadir antagonistas de los principios activos a la forma de administración, como por ejemplo naloxona o naltrexona en el caso de los opioides, o compuestos que causan una respuesta fisiológica de defensa, como por ejemplo Radix Ipecacuanha = raíz de ipecacuana.

Pero ya que como en la mayoría de los casos de abuso sigue siendo necesaria una pulverización de las formas de administración con un principio activo apropiado para el abuso, fue objeto de la presente

invención dificultar o impedir la pulverización de la forma de administración que precede al abuso con los medios de los que dispone normalmente un consumidor abusivo en potencia y, de esta manera, proporcionar una forma de administración sólida para principios activos susceptibles de abuso que garantice el efecto deseado si se administra correctamente, pero a partir de la cual no pueden convertirse los principios activos en una forma susceptible de abuso simplemente por pulverización.

Este objeto se ha resuelto al proporcionar una forma de administración termoconformada por medio de extrusión sin alteración de la coloración a prueba de abuso según la invención, la cual contiene, además de uno o más principios (A) activos susceptibles de abuso, al menos un polímero (C) sintético o natural y opcionalmente al menos una cera (D), teniendo el componente (C) y el componente (D) opcionalmente presente cada uno una dureza de al menos 500 N.

Mediante el uso de polímeros con la dureza mínima indicada (medida como se indica en la solicitud), preferiblemente en cantidades tales que la forma de administración también exhibe tal dureza mínima de al menos 500 N, se consigue impedir la pulverización de la forma de administración usando medios convencionales y con ello se dificulta o se previene considerablemente el abuso posterior.

Sin un desmenuzado suficiente no es posible entonces una administración parenteral, en particular intravenosa, sin riesgo o la extracción del principio activo a partir de ella lleva demasiado tiempo para el consumidor abusivo o no hay "subida" cuando se toma oralmente de manera abusiva, ya que no tiene lugar una liberación espontánea.

Según la invención, como desmenuzado se entiende la pulverización de la forma de administración con medios convencionales de los que dispone normalmente un consumidor abusivo, como por ejemplo un mortero y mano de mortero, un martillo, un mazo u otros medios usuales para la pulverización mediante la aplicación de una fuerza.

La forma de administración según la invención es de este modo adecuada para impedir el abuso por vía parenteral, nasal y/o oral de principios activos, preferiblemente de principios activos farmacéuticos, susceptibles de abuso.

Los principios activos farmacéuticos susceptibles de abuso son conocidos por el experto en la técnica, así como las cantidades de los mismos que deben ser utilizadas y los procedimientos para la producción de los mismos, y pueden estar presentes como tales en la forma de administración según la invención, en forma de sus derivados correspondientes, especialmente ésteres o éteres, o en cada caso en forma de compuestos correspondientes fisiológicamente aceptables, especialmente en forma de sus sales o solvatos correspondientes, como racematos o estereoisómeros. La forma de administración según la invención es también adecuada para la administración de varios principios activos farmacéuticos en una forma de administración. Preferiblemente la forma de administración contiene sólo un principio activo determinado.

La forma de administración según la invención es especialmente adecuada para impedir el abuso de al menos un principio activo farmacéutico seleccionado del grupo que comprende opioides, tranquilizantes, preferiblemente benzodiazepinas, barbitúricos, estimulantes y otros narcóticos.

La forma de administración según la invención es especialmente muy adecuada para impedir el abuso de un opioide, tranquilizante o de otro narcótico seleccionado del grupo que comprende N-{1-[2-(4-etil-5-oxo-2-tetrazolin-1-il)etil]-4-metoximetil-4-piperidil}propionanilida (alfentanil), ácido 5,5-dialilbarbitúrico (alobarbital), alilprodina, alfaprodina, 8-cloro-1-metil-6-fenil-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]-benzodiazepina (alprazolam), 2-dietilaminopropiofenona (anfepramona), (±)-*a*-metil-fenetilamina (anfetamina), 2-(*a*-metilfenetilamino)-2-fenilacetnitrilo (anfetaminil), ácido 5-etil-5-isopentilbarbitúrico (amobarbital), anileridina, apocodeina, ácido 5,5-dietilbarbitúrico (barbital), bencilmorfina, becitramida, 7-bromo-5-(2-piridil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (bromazepam), 2-bromo-4-(2-clorofenil)-9-metil-6*H*-tieno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]diazepina (brotizolam), 17-ciclopropilmetil-4,5*a*-epoxi-7*a*[(*S*)-1-hidroxi-1,2,2-trimetil-propil]-6-metoxi-6,14-*endo*-etanomorfina-3-ol (buprenorfina), ácido 5-butil-5-etilbarbitúrico (butobarbital), butorfanol, (7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-2-oxo-5-fenil-2*H*-1,4-benzodiazepina-3-il)-dimetil-carbamato (camazepam), (1*S*,2*S*)-2-amino-1-fenil-1-propanol (catina / D-norpseudoefedrina), 7-cloro-*N*-metil-5-fenil-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-ilamin-4-óxido (clorodiazepoxido), 7-cloro-1-metil-5-fenil-1*H*-1,5-benzodiazepin-2,4(3*H*,5*H*)-diona (clobazam), 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepina-2(3*H*)-ona (clonazepam), clonitaceno, ácido 7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepina-3-carboxílico (cloracepato), 5-(2-clorofenil)-7-etil-1-metil-1*H*-tieno[2,3-*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-ona (clotacepam), 10-cloro-11*b*-(2-clorofenil)-2,3,7,11*b*-tetrahidrooxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-ona (cloxazolam), (-)-metil-

[3 β -benzoiloxi-2 β (1*H*,5*aH*)-tropancarboxilato] (cocaina), 4,5 α -epoxi-3-metoxi-17-metil-7-morfinen-6*a*-ol (codeína), ácido 5-(1-ciclohexenil)-5-etilbarbitúrico (ciclobarbita), ciclorfan, ciprenorfina, 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1*H*-1,4-benzodiazepina-2(3*H*)-ona (deloracepam), desomorfina, dextromoramida, (+)-(1-bencil-3-dimetilamino-2-metil-1-fenilpropil)propionato (dextropropoxifeno), dezocina, diampromida, diamorfona, 7-cloro-1-metil-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (diazepam), 4,5 α -epoxi-3-metoxi-17-metil-6*a*-morfinanol (dihidrocódona), 4,5 α -epoxi-17-metil-3,6*a*-morfinandiol (dihidromorfina), dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, dioxafetil butirato, dipipanona, (6*aR*,10*aR*)-6,6,9-trimetil-3-pentil-6*a*,7,8,10*a*-tetrahidro-6*H*-benzo[*c*]cromen-1-ol (dronabinol), eptazocina, 8-cloro-6-fenil-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepina (estazolam), etoheptacina, etilmetiltiambuteno, etil-[7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2,3-dihidro-2-oxo-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-carboxilato] (loflacepato de etilo), 4,5 α -epoxi-3-etoxi-17-metil-7-morfinen-6*a*-ol (etilmorfina), etonitaceno, 4,5 α -epoxi-7 α -(1-hidroxi-1-metilbutil)-6-metoxi-17-metil-6,14-*endo*-eteno-morfinan-3-ol (etorfina), *N*-etil-3-fenil-8,9,10-trinorbornan-2-ilamina (fencamfamina), 7-[2-(α -metil-fenetilamino)etil]-teofilina (fenetilina), 3-(α -metilfenetilamino)propionitrilo (fenproporex), *N*-(1-fenetil-4-piperidil)propionanilida (fentanil), 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1-metil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (fludiazepam), 5-(2-fluorofenil)-1-metil-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (flunitrazepam), 7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-5-(2-fluorofenil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (flurazepam), 7-cloro-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (halazepam), 10-bromo-11*b*-(2-fluorofenil)-2,3,7,11*b*-tetrahidro[1,3]oxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-ona (haloxazolam), heroína, 4,5 α -epoxi-3-metoxi-17-metil-6-morfinanona (hidrocódona), 4,5 α -epoxi-3-hidroxi-17-metil-6-morfinanona (hidromorfona), hidroxipetidina, isometadona, hidroximetil morfina, 11-cloro-8,12*b*-dihidro-2,8-dimetil-12*b*-fenil-4*H*-[1,3]oxazino[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-4,7(6*H*)-diona (ketazolam), 1-[4-(3-hidroxifenil)-1-metil-4-piperidil]-1-propanona (ketobemidona), acetato de (3*S*,6*S*)-6-dimetilamino-4,4-difenilheptan-3-ilo (levacetilmetadol (LAAM)), (-)-6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona (levometadona), (-)-17-metil-3-morfinanol (levorfanol), levofenacilmorfano, lofentanil, 6-(2-clorofenil)-2-(4-metil-1-piperazinilmetileno)-8-nitro-2*H*-imidazo[1,2-*a*][1,4]-benzodiazepin-1(4*H*)-ona (loprazolam), 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (lorazepam), 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1-metil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (lormetazepam), 5-(4-clorofenil)-2,5-dihidro-3*H*-imidazo[2,1-*a*]isoindol-5-ol (mazindol), 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepina (medazepam), *N*-(3-cloropropil)- α -metilfenetilamina (mefenorex), meperidina, dicarbamato de 2-metil-2-propiltrimetileno (meprobamato), meptazinol, metazocina, metilmorfina, *N*, α -dimetilfenetilamina (metamfetamina), (\pm)-6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona (metadona), 2-metil-3-*o*-tolil-4(3*H*)-quinazolinona (metaqualona), metil-[2-fenil-2-(2-piperidil)acetato] (metilfenidato), ácido 5-etil-1-metil-5-fenilbarbitúrico (metilfenobarbital), 3,3-dietil-5-metil-2,4-piperidindiona (metiprilon), metopon, 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4*H*-imidazo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepina (midazolam), 2-(benzohidril-sulfonil)acetamida (modafinil), 4,5 α -epoxi-17-metil-7-morfinen-3,6*a*-diol (morfina), mirofina, (\pm)-*trans*-3-(1,1-dimetilheptil)-7,8,10,10*a*-tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-6*H*-dibenzo[*b,d*]pirano-9(6*aH*)-ona (nabilone), nalbufina, nalorfina, narceína, nicomorfina, 1-metil-7-nitro-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (nimetazepam), 7-nitro-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (nitrazepam), 7-cloro-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (nordazepam), norlevorfanol, 6-dimetilamino-4,4-difenil-3-hexanona (normetadona), normorfina, norpipanona, la savia coagulada de las plantas pertenecientes a la especie *Papaver somniferum* (opio), 7-cloro-3-hidroxi-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (oxazepam), (*cis-trans*)-10-cloro-2,3,7,11*b*-tetrahidro-2-metil-11*b*-feniloxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-ona (oxazolam), 4,5 α -epoxi-14-hidroxi-3-metoxi-17-metil-6-morfinanona (oxicódona), oximorfona, plantas y partes de plantas pertenecientes a la especie *Papaver somniferum* (incluyendo la subespecie *setigerum*), *papaveretum*, 2-imino-5-fenil-4-oxazolidinona (pernolina), 1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11-dimetil-3-(3-metil-2-butenil)-2,6-metano-3-benzazocin-8-ol (pentazocina), ácido 5-etil-5-(1-metilbutil)-barbitúrico (pentobarbital), etil-(1-metil-4-fenil-4-piperidincarboxilato) (petidina), fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, folcodina, 3-metil-2-fenilmorfolina (fenmetrazina), ácido 5-etil-5-fenilbarbitúrico (fenobarbital), α , α -dimetilfenetilamina (fentermina), 7-cloro-5-fenil-1-(2-propinil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (pinazepam), α -(2-piperidil)benzohidril alcohol (pipradrol), 1'-(3-ciano-3,3-difenilpropil)[1,4'-bipiperidina]-4'-carboxamida (piritramida), 7-cloro-1-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (prazepam), profadol, proheptazina, promedol, properidina, propoxifeno, *N*-(1-metil-2-piperidinoetil)-*N*-(2-piridil)propionamida, metil{3-[4-metoxicarbonil-4-(*N*-fenilpropanamido)piperidino]propanoato} (remifentanil), ácido 5-sec-butil-5-etilbarbitúrico (secbutabarbita), ácido 5-alil-5-(1-metilbutil)-barbitúrico (secobarbital), *N*-{4-metoximetil-1-[2-(2-tienil)etil]-4-piperidil}propionanilida (sufentanil), 7-cloro-2-hidroxi-metil-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (temazepam), 7-cloro-5-(1-ciclohexenil)-1-metil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona

(tetrazepam), etil-(2-dimetilamino-1-fenil-3-ciclohexeno-1-carboxilato) (tilidina (cis y trans)), tramadol, 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepina (triazolam), ácido 5-(1-metilbutil)-5-vinilbarbitúrico (vinilbital), (1*R*,2*R*)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, (1*R*,2*R*,4*S*)-2-(dimetilamino)metil-4-(*p*-fluorobenciloxi)-1-(*m*-metoxifenil)ciclohexanol, (1*R*,2*R*)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol, (1*S*,2*S*)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, (2*R*,3*R*)-1-dimetilamino-3(3-metoxifenil)-2-metil-pentan-3-ol, (1*RS*,3*RS*,6*RS*)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexano-1,3-diol, preferiblemente como racemato, propionato 2-(4-isobutil-fenil) de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenilo, propionato 2-(6-metoxi-naftalen-2-il) de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)fenilo, propionato 2-(4-isobutil-fenil) de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)-fenilo, propionato 2-(6-metoxi-naftalen-2-il) de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)-fenilo, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenílico del ácido (RR-SS)-2-acetoxi-4-trifluorometil-benzoico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenílico del ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-trifluorometil-benzoico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenílico del ácido (RR-SS)-4-cloro-2-hidroxi-benzoico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenílico del ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-metil-benzoico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenílico del ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-metoxi-benzoico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenílico del ácido (RR-SS)-2-hidroxi-5-nitro-benzoico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenílico del ácido (RR-SS)-2',4'-difluoro-3-hidroxi-bifenil-4-carboxílico así como los compuestos estereoisoméricos correspondientes, los derivados correspondientes de los mismos en cada caso, especialmente amidas, ésteres y éteres, y los compuestos fisiológicamente aceptables de los mismos en cada caso, especialmente sus sales y solvatos, prefiriendo especialmente clorhidratos.

La forma de administración según la invención es especialmente adecuada para impedir el abuso de principios activos opioides seleccionados del grupo que comprende oxiconona, hidromorfona, morfina, tramadol y derivados o compuestos fisiológicamente aceptables de los mismos, preferiblemente sus sales o solvatos, preferiblemente sus clorhidratos.

Además, la forma de administración según la invención es especialmente adecuada para impedir el abuso de un principio activo opioide seleccionado del grupo que comprende (1*R*, 2*R*)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, (2*R*,3*R*)-1-dimetilamino-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol, (1*RS*,3*RS*,6*RS*)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexano-1,3-diol, (1*R*,2*R*)-3-(2-dimetilaminoetil-ciclohexil)-fenol, sus sales fisiológicamente aceptables, preferiblemente clorhidratos, enantiómeros fisiológicamente aceptables, estereoisómeros, diastereómeros, y racematos y sus derivados fisiológicamente aceptables, preferiblemente éteres, ésteres o amidas.

Estos compuestos o los métodos de preparación de los mismos se describen en el documento EP-A-693475 o EP-A-780369. Las descripciones correspondientes se incorporan de esta forma como referencia y se consideran parte de la publicación.

Con el fin de alcanzar la dureza necesaria de la forma de administración según la invención, se utiliza al menos un polímero (C) sintético o natural, el cual tiene una dureza, determinada usando el método publicado en la presente solicitud, de al menos 500 N. Preferiblemente se utilizan para este propósito al menos un polímero seleccionado del grupo que comprende poli(óxidos de alquileo), preferiblemente poli(óxidos de metileno), poli(óxidos de etileno), poli(óxidos de propileno); polietileno, polipropileno, poli(cloruro de vinilo), policarbonato, poliestireno, poliacrilato, copolímeros de los mismos y mezclas de al menos dos de los polímeros indicados. Se prefieren poli(óxidos de alquileo) termoplásticos de elevado peso molecular. Se prefieren especialmente poli(óxidos de etileno) de elevado peso molecular con un peso molecular de al menos 0,5 millones, preferiblemente de al menos 1 millón hasta 15 millones, determinado por medidas reológicas. Estos polímeros tienen una viscosidad de desde 4500 hasta 17600

cP a 25°C, medida en una disolución acuosa del 5% en peso utilizando un viscosímetro Brookfield modelo RVF (husillo nº 2 / velocidad rotacional 2 rpm), desde 400 hasta 4000 cP, medida en una solución acuosa del 2% en peso utilizando el viscosímetro indicado (husillo nº 1 o 3 / velocidad rotacional 10 rpm), o desde 1650 hasta 10000 cP, medida en una solución acuosa del 1% en peso utilizando el viscosímetro indicado (husillo nº 2 / velocidad rotacional 2 rpm).

Los polímeros se utilizan preferiblemente en forma de polvo. Pueden ser solubles en agua.

Por lo demás, con el fin de alcanzar la dureza necesaria de la forma de administración según la invención, es además posible utilizar adicionalmente una cera (D) natural o sintética con una dureza, medida utilizando el método dado a conocer en la presente solicitud, de al menos 500 N. Preferidas son las ceras con un punto de ablandamiento de al menos 60°C. Se prefieren especialmente la cera de carnaúba y la cera de abejas. Más especialmente se prefiere la cera de carnaúba. La cera de carnaúba es una cera natural, que se obtiene de las hojas de la palma de carnaúba y tiene un punto de ablandamiento de al menos 80°C. Cuando se utiliza adicionalmente el componente de cera, éste se utiliza junto con al menos un polímero (C) en cantidades tales, que la forma de administración tiene una dureza de al menos 500 N. Preferiblemente se utiliza el componente (C) en una cantidad desde el 20 hasta el 99,9% en peso, especialmente preferible de al menos el 30% en peso, muy especialmente preferible de al menos el 40%, en relación al peso total de la forma de administración.

Como sustancias (B) auxiliares pueden utilizarse las sustancias auxiliares convencionales conocidas para la formulación de formas de administración sólidas. Preferiblemente éstas son agentes de ablandamiento, como polietilenglicol, sustancias auxiliares que influyen en la liberación de principio activo, preferiblemente polímeros hidrófobos o hidrófilos, especialmente hidrófilos, muy especialmente preferible hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, y/o antioxidantes. Como antioxidantes son adecuados ácido ascórbico, butilhidroxianisol, butilhidroxitoluol, sales del ácido ascórbico, monotioglicerina, ácido fosforoso, vitamina C, vitamina E y sus derivados, bisulfito de sodio, especialmente preferible butilhidroxitoluol (BHT) o butilhidroxianisol (BHA) y α -tocoferol.

El antioxidante se utiliza preferiblemente en una cantidad de desde el 0,01 hasta el 10% en peso, preferiblemente desde el 0,03 hasta el 5% en peso, en relación al peso total de la forma de administración. Las formas de administración según la invención se distinguen en que, debido a su dureza, no pueden pulverizarse con ayuda de medios de trituración convencionales al alcance del consumidor abusivo como un mortero y mano de mortero. Esto elimina prácticamente el abuso oral, parenteral, especialmente el abuso por vía intravenosa o nasal. Sin embargo, con el fin de prevenir cualquier posible abuso de la forma de administración según la invención, las formas de administración pueden contener, en una realización preferida, otros agentes que dificultan o impiden el abuso como sustancias (B) auxiliares.

De esta manera, la forma de administración a prueba de abuso según la invención, que tiene, además de uno o más principios activos susceptibles de abuso, al menos un polímero (C) endurecedor y opcionalmente al menos una cera (D), y todavía al menos uno de los siguientes componentes (a)-(e) como sustancias (B) auxiliares:

(a) al menos una sustancia que irrita las fosas nasales y/o faringe,

- (b) al menos un agente que aumenta la viscosidad, el cual, con ayuda de una mínima cantidad necesaria de un líquido acuoso, forma un gel a partir de la forma de administración que preferiblemente continúa siendo distinguible visualmente cuando se añade a una cantidad adicional de líquido acuoso,
- (c) al menos un antagonista para cada uno de los principios activos susceptibles de abuso,
- (d) al menos un emético,
- (e) al menos un colorante como agente aversivo,
- (f) al menos una sustancia amarga.

Los componentes (a) a (f) son cada uno individualmente adecuados para proteger adicionalmente la forma de administración según la invención del abuso. Por consiguiente, el componente (a) es preferiblemente adecuado para proteger la forma de administración de abuso por vía nasal, oral y/o parenteral, preferiblemente por vía intravenosa, el componente (b) preferiblemente para el abuso por vía parenteral, especialmente preferible para el abuso por vía intravenosa y/o nasal, el componente (c) preferiblemente para el abuso por vía nasal y/o parenteral, especialmente preferible para el abuso por vía intravenosa, el componente (d) preferiblemente para el abuso por vía parenteral, especialmente preferible por vía intravenosa y/o abuso por vía oral y/o nasal, el componente (e) como un repelente visual para el abuso por vía oral o parenteral, y el componente (f) para el abuso por vía oral o nasal. Mediante el uso combinado según la invención de al menos uno de los componentes indicados anteriormente se logra dificultar todavía más eficazmente el abuso de formas de administración según la invención.

En una realización, la forma de administración según la invención puede también tener dos o más de los componentes (a)-(f) en una combinación, preferiblemente (a), (b) y opcionalmente (c) y/o (f) y/o (e), o bien (a), (b) y opcionalmente (d) y/o (f) y/o (e).

En otra realización, la forma de administración según la invención puede tener todos los componentes (a)-(f).

Si la forma de administración según la invención abarca el componente (a) para evitar el abuso, se consideran como sustancias que irritan las fosas nasales y/o la faringe todas aquellas sustancias según la invención que, cuando se administran correspondientemente por vía de las fosas nasales y/o de la faringe, generan una reacción física la cual o bien es tan desagradable para el consumidor abusivo que no desea o no puede continuar con la administración, por ejemplo escozor, o bien contrarrestan de una manera fisiológica la asimilación del principio activo correspondiente, por ejemplo debido a un incremento la secreción nasal o a estornudos. Aquellas sustancias que convencionalmente irritan las fosas nasales y/o faringe pueden también originar una sensación muy desagradable o incluso un dolor insoportable cuando se administran parenteralmente, especialmente por vía intravenosa, de tal manera que el consumidor abusivo no desea o no puede continuar tomando la sustancia.

Sustancias irritantes de las fosas nasales y/o faringe especialmente adecuadas son aquellas sustancias que causan escozor, picor, el impulso de estornudar, un incremento de las secreciones o una combinación de al menos dos de esos estímulos. Las sustancias correspondientes y las cantidades de las mismas que se usan convencionalmente son bien conocidas por el experto en la técnica o pueden identificarse por medio de simples pruebas preliminares.

La sustancia irritante de las fosas nasales y/o de la faringe del componente (a) se basa preferiblemente en uno o más constituyentes o una o más partes de plantas, de al menos una droga con sustancias picantes.

Las correspondientes drogas con sustancias picantes son conocidas por el experto en la técnica y se describen, por ejemplo, en "Pharmazeutische Biologie – Drogen und ihre Inhaltsstoffe" del profesor Dr. Hildebert Wagner, 2ª edición revisada, Editorial Gustav Fischer, Stuttgart-Nueva York, 1982, páginas 82 y las siguientes. La descripción correspondiente se incorpora de esta forma como referencia y se considera parte de la publicación.

Como unidad de administración se entiende una unidad de administración separada o bien separable, como por ejemplo un comprimido o una cápsula.

Preferiblemente pueden añadirse como componente (a) a la forma de administración según la invención uno o más constituyentes de drogas con sustancias picantes, seleccionadas del grupo que consiste en *Allii sativi Bulbus*, *Asari Rhizoma c. Herba*, *Calami Rhizoma*, *Capsici Fructus* (pimiento), *Capsici Fructus acer* (guindilla), *Curcumae longae Rhizoma*, *Curcumae xanthorrhizae Rhizoma*, *Galangae Rhizoma*, *Myristicae Semen*, *Piperis nigri Fructus* (pimienta), *Sinapis albae* (Erucae) *Semen*, *Sinapis nigri Semen*, *Zedoariae Rhizoma* y *Zingiberis Rhizoma*, especialmente preferible del grupo que consiste en *Capsici Fructus* (pimiento), *Capsici Fructus acer* (guindilla) y *Piperis nigri Fructus* (pimienta).

En los constituyentes de las drogas con sustancias picantes se trata preferiblemente de compuestos o-metoxi(metil)-fenol, compuestos de amidas ácidas, esencias de mostaza o compuestos de sulfuro o compuestos derivados de los mismos.

Se prefiere especialmente al menos un constituyente de las drogas con sustancias picantes, seleccionado del grupo que consiste en miristicina, elemicina, isoeugenol, β -asarona, safrol, gingeroles, xantorrizol, capsaicinoides, preferiblemente capsaicina, derivados de capsaicina, como N-vanilil-9E-octadecenamida, dihidrocapsaicina, nordihidrocapsaicina, homocapsaicina, norcapsaicina y nomorcapsaicina, piperina, preferiblemente trans-piperina, glucosinolatos, preferiblemente basados en esencias no volátiles de la mostaza, especialmente preferible basados en esencia de mostaza con sustituyentes p-hidroxibencilo, esencia de mostaza con sustituyentes metilmercapto o esencia de mostaza con sustituyentes metilsulfonilo, y compuestos derivados de estos constituyentes.

Preferiblemente, la forma de administración según la invención puede contener las partes de las plantas de las drogas con sustancias picantes correspondientes en una cantidad del 0,01 al 30% en peso, especialmente preferible del 0,1 al 0,5% en peso, en relación al peso total de la unidad de administración en cada caso.

Si se utilizan uno o más constituyentes de las drogas con sustancias picantes, la cantidad de los mismos en una unidad de administración según la invención se eleva preferiblemente del 0,001 al 0,005% en peso, en relación al peso total de la unidad de administración.

Otra opción para prevenir el abuso de las formas de administración según la invención consiste en añadir a la forma de administración al menos un agente que aumenta la viscosidad como compuesto (b) adicional para prevenir el abuso, el cual, con ayuda de una cantidad mínima necesaria de líquido acuoso, preferiblemente como un extracto acuoso obtenido a partir de la forma de administración, forma un gel, que prácticamente no se puede administrar sin peligro y que continúa siendo distinguible visualmente cuando se añade a una cantidad adicional de líquido acuoso.

Para el propósito de la presente invención, distinguible visualmente significa que el gel que contiene el principio activo, formado con ayuda de una cantidad mínima necesaria de líquido acuoso, cuando se introduce, preferiblemente con la ayuda de una aguja hipodérmica, en una cantidad adicional de líquido acuoso a 37°C, continúa siendo esencialmente insoluble y cohesivo y no puede ser dispersado fácilmente, de manera que una administración parenteral, especialmente intravenosa, sin peligro sea imposible. Preferiblemente la duración de la distinción visual asciende al menos a un minuto, preferiblemente al menos a 10 minutos.

El aumento de la viscosidad del extracto hace que sea más difícil o incluso imposible pasarlo a través de una aguja o inyectarlo. Si el gel continúa siendo distinguible visualmente, esto significa que el gel obtenido mediante la introducción en una cantidad adicional de líquido acuoso, por ejemplo mediante la inyección en sangre, continúa inicialmente en forma de un hilo altamente continuo, el cual aunque puede de hecho romperse en pequeños fragmentos mediante acción mecánica, no puede dispersarse o incluso disolverse, de manera que una administración parenteral, especialmente intravenosa, sin peligro sea imposible. En combinación con al menos un componente (a) a (e) opcionalmente presente, esto da lugar adicionalmente a un escozor desagradable, a vómitos, a mal sabor y/o a repugnancia visual.

Una administración intravenosa de un gel correspondiente resultaría muy probablemente en una obstrucción de los vasos sanguíneos, asociada con graves daños para la salud del consumidor abusivo.

Con el fin de verificar si el agente que aumenta la viscosidad es adecuado como componente (b) para su utilización en la forma de administración según la invención, el principio activo se mezcla con el agente que aumenta la viscosidad y se suspende en 10 ml de agua a una temperatura de 25°C. Si esto resulta en la formación de un gel que reúne las condiciones mencionadas anteriormente, el agente que aumenta la viscosidad correspondiente es adecuado para prevenir o impedir adicionalmente el abuso de las formas de administración según la presente invención.

Si el componente (b) se añade a la forma de administración según la invención, se utilizan preferiblemente uno o más agentes que aumentan la viscosidad seleccionados del grupo que comprende celulosa microcristalina con el 11% en peso de carboximetilcelulosa sódica (Avicel® RC591), carboximetilcelulosa sódica (Blanose®, CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), ácido poliacrílico (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), harina de semillas de algarroba (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), pectinas, preferiblemente de cítricos o de manzana (Cesapectin® HM Medium Rapid Set), almidón de maíz céreo (C*Gel 04201®), alginato sódico (Frimulsion ALG (E401)®), harina de semillas de guar (Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), iota-carragenina (Frimulsion D021®), goma karaya, goma gellan (Kelcogel F®, Kelcogel LT100®), galactomanano (Meyprogat 150®), harina de semilla de tara (Polygum 43/1®), alginato de propilenglicol (Protanal-Ester SD-LB®), hialuronato sódico, tragacanto, goma tara (Vidogum SP 200®), polisacáridos fermentados de goma welan (K1A96) y goma xantán (Xantural 180®). Los xantanos son especialmente preferidos. Los nombres indicados entre paréntesis son las marcas registradas por las cuales los materiales son conocidos comercialmente. En general, una cantidad del(de los) agente(s) que aumenta la viscosidad(s) indicados desde el 0,1 hasta el 20% en peso, especialmente preferible desde el 0,1 hasta el 15% en peso, en relación con el peso total de la forma de administración, es suficiente para cumplir las condiciones indicadas anteriormente.

Los agentes que aumentan la viscosidad del componente (b), si está previsto, están presentes preferiblemente en la forma de administración según la invención en cantidades ≥ 5 mg por cada unidad de administración, es decir por cada unidad de dosificación.

En una realización especialmente preferida de la presente invención, se usan como componente (b) aquellos agentes que aumentan la viscosidad que, por extracción de la forma de administración con la cantidad mínima necesaria de un líquido acuoso, forman un gel que contiene burbujas de aire. Los geles resultantes de esta manera se distinguen por una apariencia turbia, por la cual se avisa adicionalmente de manera óptica al consumidor abusivo en potencia y le disuade de su administración parenteral.

El componente (C) puede también servir opcionalmente como agente adicional que aumenta la viscosidad, que forma un gel con ayuda de una cantidad mínima necesaria de líquido acuoso.

También es posible formular los agentes que aumentan la viscosidad y los constituyentes restantes en la forma de administración según la invención en una disposición tal que se encuentran separados espacialmente los unos de los otros.

Por lo demás, con el fin de prevenir y proteger el abuso, la forma de administración según la invención puede además tener el componente (c), o sea uno o más antagonistas para el principio activo o principios activos susceptibles de abuso, encontrándose preferiblemente los antagonistas separados espacialmente de los constituyentes restantes de la forma de administración según la invención y, con un uso adecuado de la forma de administración, no producen ningún efecto.

Antagonistas adecuados para impedir el abuso de los principios activos son conocidos por el experto en la técnica y pueden estar presentes en la forma de administración según la invención como tales, o en forma de sus derivados correspondientes, especialmente ésteres o éteres, o en cada caso en forma de los correspondientes compuestos fisiológicamente aceptables de los mismos, especialmente en forma de sus sales o solvatos.

Si el principio activo presente en la forma de administración es un opioide, el antagonista utilizado es preferiblemente un antagonista seleccionado del grupo que comprende naloxona, naltrexona, nalmefeno, nalid, nalmexona, nalorfina o nalbufina, en cada caso opcionalmente en forma de un compuesto fisiológicamente aceptable correspondiente, especialmente en forma de una base, una sal o solvato. Cuando está prevista una preparación con el componente (c), se utilizan preferiblemente los antagonistas correspondientes en una cantidad de ≥ 1 mg, especialmente preferible en una cantidad de desde 3 hasta 100 mg, muy especialmente preferible en una cantidad de desde 5 hasta 50 mg por cada forma de administración, es decir, por cada unidad de dosificación.

Si la forma de administración según la invención contiene un estimulante como principio activo, el antagonista es preferiblemente un neuroléptico, preferiblemente al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en haloperidol, prometacina, flufenacina, perfenacina, levomepromacina, tioridacina,

peracina, clorpromacina, clorprotixeno, zuclopentixol, flupentixol, protipendil, zotepina, benperidol, pipamperona, melperona y bromoperidol.

Preferiblemente la forma de administración según la invención contiene estos antagonistas en una dosis terapéutica convencional conocida por el experto en la técnica, especialmente preferible en una cantidad de dos a tres veces la dosis convencional por cada unidad de dosificación.

Si la combinación para prevenir y proteger el abuso de la forma de administración según la invención comprende el componente (d), ésta puede tener al menos un emético, el cual se encuentra preferiblemente en una disposición separada espacialmente de los restantes constituyentes de la forma de administración según la invención y, con un uso adecuado de la forma de administración, no debería producir ningún efecto en el organismo.

Los eméticos adecuados para impedir el abuso de un principio activo son conocidos por el experto en la técnica y pueden estar presentes en la forma de administración según la invención como tales, o en forma de sus derivados correspondientes, en particular ésteres o éteres, o en cada caso en forma de los compuestos fisiológicamente aceptables correspondientes, en particular en forma de sus sales o solvatos.

En la forma de administración según la invención puede preferirse un emético basado en uno o más constituyentes de *Radix Ipecacuanha* (raíz de ipecacuana), preferiblemente basado en el constituyente emetina, como se describe, por ejemplo, en "Pharmazeutische Biologie – Drogen und ihre Inhaltsstoffe" del profesor Dr. Hildebert Wagner, 2ª edición revisada, Editorial Gustav Fischer, Stuttgart-Nueva York, 1982. La descripción bibliográfica correspondiente se incorpora de esta forma como referencia y se considera parte de la publicación.

Preferiblemente la forma de administración según la invención puede tener el emético emetina como componente (d), preferiblemente en una cantidad de ≥ 3 mg, especialmente preferible de ≥ 10 mg y muy especialmente preferible en una cantidad de ≥ 20 mg por cada forma de administración, es decir, por unidad de dosificación.

Asimismo puede utilizarse preferiblemente apomorfina como emético en la protección contra el abuso según la invención, preferiblemente en una cantidad de preferiblemente ≥ 3 mg, especialmente preferible de ≥ 5 mg y muy especialmente preferible de ≥ 7 mg por cada unidad de dosificación.

Si la forma de administración según la invención contiene un componente (e) como sustancia auxiliar adicional para la prevención del abuso, el uso de tales colorantes origina una coloración intensa de la correspondiente solución acuosa, especialmente cuando se intenta extraer el principio activo para una administración parenteral, preferiblemente intravenosa, que puede actuar como un repelente para el consumidor abusivo en potencia. El abuso oral, que convencionalmente comienza por medio de una extracción acuosa del principio activo, puede ser también prevenido mediante esta coloración. Colorantes adecuados y las cantidades requeridas para el efecto repelente necesario, pueden tomarse del documento WO 03/015531, considerando la publicación correspondiente como parte de la presente publicación e incorporándola de esta forma como referencia.

Si la forma de administración según la invención contiene el componente (f) como sustancia auxiliar adicional para impedir el abuso, se impide así adicionalmente el abuso oral y/o nasal mediante esta adición de al menos una sustancia amarga mediante el consecuente perjuicio para el sabor de la forma de administración que aparece de esta manera.

Se pueden tomar sustancias amargas adecuadas así como las cantidades efectivas para su utilización del documento US-2003/0064099 A1, debiendo considerarse la publicación correspondiente del mismo como publicación de la presente solicitud e incorporándose de esta forma como referencia. Son preferiblemente adecuadas como sustancias amargas las esencias aromáticas, preferiblemente esencia de menta, esencia de eucalipto, esencia de almendras amargas, mentol, sustancias aromáticas de frutas, preferiblemente sustancias aromáticas de limones, naranjas, limas, pomelo o mezclas de las mismas, y/o benzoato de denatonium (Bitrex[®]). Se prefiere especialmente el benzoato de denatonium.

La forma de administración sólida según la invención es adecuada para la toma por vía oral, por vía vaginal o por vía rectal, preferiblemente por vía oral. Preferiblemente no tiene forma laminar. La forma de administración según la invención puede estar presente en forma de múltiples partículas, preferiblemente en forma de microcomprimidos, microcápsulas, micropellets, gránulos, esferoides, perlas o pellets, opcionalmente introducidas en cápsulas o comprimidas en comprimidos, preferiblemente para aplicación por vía oral. Preferiblemente las formas de múltiples partículas tienen un tamaño o una distribución de tamaños en el intervalo de desde 0,1 hasta 3 mm, especialmente preferible en el intervalo de 0,5 a 2 mm. Dependiendo de la forma de administración deseada, se utilizan opcionalmente también sustancias (B) auxiliares convencionales para la formulación de la forma de administración.

La forma de administración a prueba de abuso según la invención se prepara mediante el termomoldeo con ayuda de una extrusora, sin que se observe al mismo tiempo una alteración de la coloración del extrudido.

Para examinar la medida de la alteración de la coloración mediante este termomoldeo, se determina primero la coloración de la mezcla de los componentes de partida de los que consta la forma de administración, sin adición de un componente colorante, como por ejemplo un pigmento colorante o un componente con coloración propia (por ejemplo α -tocoferol). Esta composición entonces se termomoldea, llevándose a cabo todas las etapas del procedimiento inclusive el enfriamiento del extrudido a atmósfera de gas inerte. En comparación con esto se prepara la misma composición con el mismo procedimiento pero sin la atmósfera de gas inerte. A partir de la composición inicial de la forma de administración preparada según la invención y de la forma de administración preparada para la comparación se determina la coloración. La determinación tiene lugar con ayuda del "Munsell Book of Colour" de Munsell Colour Company Baltimore, Maryland, EE. UU., Edición 1966. Si la coloración de la forma de administración termoconformada según la invención tiene una coloración con el nº de identificación N 9,5, pero como máximo una coloración con el nº de identificación 5Y 9/1, se clasifica el termomoldeo como "sin alteración de la coloración". Si la forma de administración tiene una coloración con el nº de identificación 5Y 9/2 o mayor según el Munsell Book of Colour se clasifica el termomoldeo como "con alteración de la coloración".

Sorprendentemente, las formas de administración sólidas a prueba de abuso según la invención no tienen ninguna alteración de la coloración clasificable según la clasificación presente, cuando el procedimiento de preparación completo se realiza a atmósfera de gas inerte, preferiblemente a atmósfera de nitrógeno con ayuda de una extrusora para el termomoldeo.

Otro objeto de la presente invención es, por tanto, un procedimiento para la preparación de las formas de administración a prueba de abuso según la invención, caracterizado porque

z) se mezclan los componentes (A), (B), (C) y el componente opcionalmente presente (D), así como también los componentes opcionalmente presentes a) a f) conjuntamente o, si es necesario, se mezclan por separado usando el componente (C) y opcionalmente (D),

y) se calienta la mezcla resultante o las mezclas resultantes en la extrusora al menos hasta el punto de ablandamiento del componente (C) y se extruden aplicando una fuerza a través de la abertura de salida de la extrusora,

x) se separa en unidades el extrudido aún plástico y se moldea en la forma de administración o

w) se moldea el extrudido separado en unidades enfriado y opcionalmente recalentado en la forma de administración,

realizándose las etapas del procedimiento y) y x) y opcionalmente las etapas del procedimiento z) y w) a atmósfera de gas inerte, preferiblemente a atmósfera de nitrógeno.

El mezclado de los componentes según la etapa del procedimiento z) puede tener lugar también ya en la extrusora.

La mezcla de los componentes (A), (B), (C) y opcionalmente (D), así como o bien de los componentes (a)-(f) opcionalmente presentes y opcionalmente del componente (C) y del componente (D) opcionalmente presente, puede tener lugar opcionalmente para cada uno en un equipo mezclador conocido por el experto en la técnica. El equipo mezclador puede ser por ejemplo una mezcladora de rodillos, una mezcladora de agitación, una mezcladora de fuerzas de cizalla, o una mezcladora tipo Eirich.

Preferiblemente, antes del mezclado con los otros componentes se proporciona al componente (C) y al componente (D) opcionalmente presente un antioxidante según la invención. Esto puede tener lugar mediante el mezclado de tanto el componente (C) como el antioxidante, preferiblemente disolviendo o suspendiendo el antioxidante en un agente disolvente ligeramente líquido y mezclando homogéneamente esta disolución o suspensión con el componente (C) y el componente (D) opcionalmente presente y eliminando el agente disolvente mediante secado, preferiblemente a atmósfera de gas inerte.

Para la preparación de las formas de administración según la invención, que contienen subunidades con otras sustancias auxiliares que impiden o dificultan el abuso, las mezclas según z) pueden extrudirse conjuntamente o por separado.

En cualquier caso, la mezcla o las mezclas, preferiblemente en forma de líquido fundido, calentadas en la extrusora hasta al menos el punto de ablandamiento del componente (C), se extruden fuera de la extrusora a través de una tobera con al menos un orificio.

Preferiblemente se utilizan, para la realización del procedimiento según la invención, extrusoras convencionales, especialmente preferible máquinas de extrusión de husillo sin fin, que están equipadas tanto con uno como con dos husillos.

Preferiblemente la extrusora tiene al menos dos zonas de temperatura, teniendo lugar el calentamiento de la mezcla hasta al menos el punto de ablandamiento del componente (C) en la primera zona, que está conectada a una zona de entrada y opcionalmente de mezclado. El caudal de la mezcla se sitúa preferiblemente de 2,0 kg hasta 8,0 kg/hora.

Tras el calentamiento hasta al menos el punto de ablandamiento del componente (C) se hace avanzar la mezcla fundida con ayuda de los husillos, se continúa homogeneizando, se comprime o compacta, de manera que justo antes de la salida por la tobera de la extrudora tiene una presión mínima de 5 bar, preferiblemente de al menos 10 bar, y se extrude a través de la tobera como barra de extrusión o barras de extrusión dependiendo de cuántos orificios tenga la tobera. La geometría de la tobera o la geometría de los orificios pueden elegirse libremente. De esta manera, la tobera o los orificios pueden tener una sección redonda, oblonga u oval, presentando la sección redonda preferiblemente un diámetro de 0,1 mm a 15 mm, la sección oblonga preferiblemente una dimensión longitudinal de 21 mm y una dimensión transversal de 10 mm. Preferiblemente, la tobera o los orificios tienen una sección transversal redonda. La camisa de la extrusora utilizada según la invención puede calentarse o enfriarse. La atemperación correspondiente, es decir, el calentamiento o enfriamiento, depende de que la mezcla que tiene que extrudirse presente al menos una temperatura media (temperatura del producto) correspondiente a la temperatura de ablandamiento del componente (C) y no supere una temperatura, a la que el principio activo susceptible de abuso que se procesa pueda sufrir daños. Preferiblemente se ajusta la temperatura de la mezcla que se tiene que extrudir por debajo de 180°C, preferiblemente por debajo de 150°C, pero al menos a la temperatura de ablandamiento del componente (C).

Tras la extrusión de la mezcla fundida y opcionalmente el enfriamiento de la barra extrudida o barras extrudidas tiene lugar, preferiblemente, un desmenuzado de los extrudidos. Este desmenuzado puede realizarse preferiblemente mediante el corte de los extrudidos por medio de cuchillos de movimiento homólogo o giratorio, talladora por chorro de agua, alambres, cuchillas o con ayuda de talladoras por láser.

Para un almacenamiento intermedio o almacenamiento final del extrudido opcionalmente separado en unidades o de la forma final de la forma de administración según la invención no se necesita una atmósfera de gas inerte.

El extrudido separado en unidades puede peletizarse con métodos convencionales o compactarse en comprimidos, para darle la forma final a la forma de administración. Pero también es posible no separar en unidades el extrudido con forma de barra y moldearlo en su forma final con ayuda de rodillos de calandria, que tienen huecos enfrentados sobre su camisa de rotación, preferiblemente en un comprimido, y separar en unidades con ayuda de métodos convencionales.

Si el extrudido opcionalmente separado en unidades no debe moldearse inmediatamente en la forma final, sino que debe enfriarse para su almacenamiento, hay que proporcionar una atmósfera de gas inerte tras el almacenamiento, preferiblemente una atmósfera de nitrógeno, que tiene que mantenerse durante un calentamiento del extrudido almacenado hasta la plastificación y el moldeado definitivo en la forma de administración.

La acción de la fuerza en la extrusora sobre la mezcla al menos plastificada se ajusta mediante el control de la velocidad de rotación del dispositivo de avance en la extrusora y la geometría del mismo y mediante el dimensionado de la abertura de salida, de tal manera que, preferiblemente antes de la extrusión inminente de la mezcla plastificada, se genera en la extrusora la presión necesaria para ello. Mediante ensayos previos sencillos pueden determinarse para cada una de las composiciones los parámetros de extrusión necesarios que conducen a una forma de administración con una dureza de al menos 500 N.

En otra realización preferida, la forma de administración según la invención se encuentra en forma de un comprimido, una cápsula, o en forma de un sistema terapéutico osmótico para vía oral (OROS), preferiblemente cuando al menos un componente adicional para impedir el abuso (a) a (f) está presente.

Si los componentes (c) y/o (d) y/o (f) están presentes en la forma de administración según la invención, debe tenerse en cuenta, que estén formulados o dosificados escasamente de tal manera que cuando la forma de administración se administra correctamente, prácticamente no puedan mostrar ningún efecto que pueda afectar al paciente o a la eficacia del principio activo.

Si la forma de administración según la invención contiene el componente (d) y/o (f), la dosificación tiene que seleccionarse de tal manera, que cuando se administra por vía oral correctamente, ésta no causa

efecto negativo alguno. Si, sin embargo, se excede la dosificación prevista en caso de abuso, se producen náuseas o un impulso de vómito o un mal sabor. La cantidad particular de componente (d) y/o (f), que es todavía tolerable para el paciente en el supuesto de una administración oral correcta, puede determinarse mediante simples ensayos preliminares por un experto en la técnica.

Si, sin embargo, independientemente del hecho de que la forma de administración según la invención es prácticamente imposible de pulverizar, está previsto el uso de los componentes (c) y/o (d) y/o (f) para la protección de la forma de administración, estos componentes deberían utilizarse preferiblemente en dosificaciones suficientemente altas para que, cuando la forma de administración se administre de forma abusiva, den lugar a efectos negativos intensos para el consumidor abusivo. Esto se consigue preferiblemente mediante separación espacial de al menos el principio activo o principios activos de los componentes (c) y/o (d) y/o (f), encontrándose el principio activo o los principios activos en al menos una subunidad (X) y los componentes (c) y/o (d) y/o (f) se encuentran al menos en una subunidad (Y), y no mostrando los componentes (c), (d) y (f) cuando la forma de administración se administra correctamente su efecto durante la toma y/o en el organismo y siendo el resto de los compuestos de la formulación, especialmente el componente (C) y opcionalmente (D), idénticos.

Si la forma de administración según la invención tiene al menos dos de los componentes (c), y (d) o (f), estos pueden encontrarse cada uno en la misma o en diferentes subunidades (Y). Preferiblemente, si están presentes, todos los componentes (c) y (d) y (f) se encuentran en una y la misma subunidad (Y).

Subunidades en el sentido de la presente invención, son formulaciones sólidas, las cuales en cada caso, aparte de las sustancias auxiliares convencionales conocidas por el experto en la técnica, contienen el (los) principio(s) activo(s), al menos un polímero (C) y el componente (D) opcionalmente presente y opcionalmente al menos uno de los componentes (a) y/o (b) y/o (e) opcionalmente presentes, o en cada caso al menos un polímero (C) y opcionalmente (D) y el (los) antagonista(s) y/o el (los) emético(s) y/o el componente (e) y/o el componente (f) y opcionalmente al menos uno de los componentes (a) y/o (b) opcionalmente presentes. Aquí debe tenerse en cuenta, que cada una de las subunidades citadas se formula de acuerdo con el procedimiento indicado anteriormente.

Una ventaja sustancial de la formulación separada de los principios activos de los componentes (c) o (d) o (f) en subunidades (X) e (Y) de la forma de administración según la invención es que, cuando esta se administra correctamente, los componentes (c) y/o (d) y/o (f) durante la toma y/o en el organismo prácticamente no se liberan, o sólo se liberan en cantidades tan pequeñas, que no producen efecto perjudicial sobre el paciente o el éxito terapéutico, o que durante el paso por el cuerpo del paciente sólo se liberan en los lugares de liberación, donde no pueden ser suficientemente absorbidos para ser efectivos. Preferiblemente, los componentes (c) y/o (d) y/o (f) prácticamente no se liberan en el cuerpo del paciente o pasan desapercibidos para el paciente cuando la forma de administración se administra correctamente.

El experto en la técnica entiende que las condiciones indicadas anteriormente pueden variar en función de los componentes (c), (d) y/o (f) particulares utilizados, así como de la formulación de las subunidades o de la forma de administración. La formulación óptima para cada forma de administración particular puede determinarse por sencillos ensayos preliminares. Lo que es vital, es que cada subunidad contenga el polímero (C) y opcionalmente el componente (D) y haya sido formulada de la forma indicada anteriormente.

En el supuesto de que el consumidor abusivo, en contra de lo esperado, consiga desmenuzar una forma de administración según la invención que tiene los componentes (c) y/o (e) y/o (d) y/o (f) en subunidades (Y), con el fin de una toma abusiva del principio activo y obtenga un sólido pulverulento, que se extrae con un medio de extracción adecuado, se obtiene además del principio activo, también el componente (c) y/o (e) y/o (f) y/o (d) particular en una forma en la que no puede separarse fácilmente del principio activo; de manera que cuando la forma de administración, que ha sido manipulada, se administra, en particular por vía oral y/o parenteral, mostrará su efecto durante la toma y/o en el organismo combinado con un efecto negativo adicional para el consumidor abusivo correspondiente a uno de los componentes (c) y/o (d) y/o (f) o, cuando se intenta extraer el principio activo, la coloración actuará como repelente e impedirá el abuso de la forma de administración.

La formulación de una forma de administración según la invención, en la cual el principio activo o los principios activos se encuentra(n) espacialmente separado(s) de los componentes (c), (d) y/o (e), preferiblemente mediante la formulación en diferentes subunidades, puede realizarse de muchas formas diferentes, pudiendo encontrarse las subunidades correspondientes en la forma de administración según la invención unas con respecto a otras en cualquier disposición espacial, siempre que las condiciones indicadas anteriormente para la liberación de los componentes (c) y/o (d) se cumplan.

El experto en la técnica entiende que lo(s) componente(s) (a) y/o (b) opcionalmente presentes, pueden formularse preferiblemente en la forma de administración según la invención tanto en las subunidades (X) e (Y) particulares como en forma de subunidades independientes correspondientes a las subunidades (X) e (Y), siempre que ni la protección de la forma de administración contra el abuso ni la liberación de principio activo, en el supuesto de una correcta administración, sean afectados por la naturaleza de la formulación y que el polímero (C) y opcionalmente (D) esté incluido en la formulación y la formulación se realice según el procedimiento indicado anteriormente para alcanzar la dureza necesaria.

En una realización preferida de la forma de administración según la invención, las subunidades (X) e (Y) se encuentran en forma de múltiples partículas, siendo preferibles microcomprimidos, microcápsulas, micropelets, gránulos, esferoides, perlas o pellets, y seleccionando tanto para la subunidad (X) como para la subunidad (Y) la misma forma, es decir, configuración, para que no sea posible separar las subunidades (X) de las (Y), por ejemplo mediante selección mecánica. Las formas de múltiples partículas tienen preferiblemente un tamaño de desde 0,1 hasta 3 mm, preferiblemente desde 0,5 hasta 2 mm.

Las subunidades (X) e (Y) en forma de múltiples partículas pueden introducirse preferiblemente en una cápsula o inyectarse en un comprimido, teniendo lugar en cada caso las formulaciones finales de manera que las subunidades (X) e (Y) se mantengan en la forma de administración resultante.

Las subunidades (X) o (Y) particulares en forma de múltiples partículas con idéntica configuración no deberían ser visualmente distinguibles una de otra, para que el consumidor abusivo no pueda separarlas una de otra mediante una simple clasificación. Esto puede, por ejemplo, conseguirse por aplicación de cubiertas idénticas, las cuales, aparte de esta función igualitaria, también pueden tener funciones adicionales, tales como, por ejemplo, la liberación retardada de uno o más principios activos o proveer a cada una de las subunidades con un acabado resistente a jugos gástricos.

Las subunidades en forma de múltiples partículas pueden también estar formuladas como suspensión acuosa o como suspensión en medios de suspensión farmacéuticos inofensivos como formas de administración orales.

En otra realización preferida de la presente invención, la subunidades (X) e (Y) están dispuestas una con respecto a la otra en capas.

Las subunidades (X) e (Y) en capas están dispuestas para este propósito preferiblemente horizontal o verticalmente una con respecto a otra en la forma de administración según la invención, pudiendo estar presentes en cada caso una o más subunidades (X) en capas y una o más subunidades (Y) en capas, en la forma de administración, de manera que, aparte de las secuencias de capas preferidas (X)-(Y) o (X)-(Y)-(X), puede tomarse en consideración cualquier otra secuencia deseada, opcionalmente en combinación con capas que contienen los componentes (a) y/o (b).

También se prefiere una forma de administración según la invención, en la cual la subunidad (Y) forma un núcleo que está completamente envuelto por la subunidad (X), pudiendo haber entre estas capas una capa de separación (Z). Una estructura correspondiente es también preferiblemente adecuada para las formas de múltiples partículas indicadas anteriormente, estando entonces ambas subunidades (X) e (Y), así como una capa de separación opcionalmente presente (Z), la cual tienen que satisfacer los requerimientos de dureza según la invención, están formuladas en una y la misma forma de múltiples partículas. En otra realización preferida de la forma de administración según la invención, la subunidad (X) forma un núcleo, el cual está envuelto por la subunidad (Y), teniendo esta última al menos un canal que lleva desde el núcleo hasta la superficie de la forma de administración.

La forma de administración según la invención puede contener, entre una capa de la subunidad (X) y una capa de la subunidad (Y), en cada caso, una o más, preferiblemente una capa de separación (Z) opcionalmente hinchable para separar espacialmente la subunidad (X) de (Y).

Si la forma de administración según la invención tiene las subunidades (X) e (Y) en capas, así como una capa (Z) de separación opcionalmente presente en una disposición al menos parcialmente vertical u horizontal, la forma de administración tiene preferiblemente la forma de un comprimido o un laminado.

En este caso, en una realización particularmente preferida, la totalidad de las superficies libres de la subunidad (Y) y opcionalmente al menos parte de la superficie libre de la(s) subunidad(es) (X) y opcionalmente al menos parte de la superficie libre de la capa (Z) de separación opcionalmente presente, pueden estar cubiertas por al menos una capa (Z') de barrera, la cual previene la liberación del componente (c) y/o (e) y/o (d) y/o (f). La capa (Z') de barrera debe cumplir también las condiciones de dureza según la invención.

También se prefiere especialmente una realización de la forma de administración según la invención que tiene una disposición vertical u horizontal de las capas de las subunidades (X) e (Y) y al menos una capa

(p) de empuje ("push layer") situada entre ellas, así como opcionalmente una capa (Z) de separación, en la cual la totalidad de las superficies libres de la estructura de capas, consistente en las subunidades (X) e (Y), la capa de empuje y la capa (Z) de separación opcionalmente presente, está provista de una cubierta (E) semipermeable, la cual es permeable para el medio de liberación, es decir, convencionalmente un líquido fisiológico, esencialmente impermeable para el principio activo y para el componente (c) y/o (d) y/o (f), y teniendo esta cubierta (E) al menos una abertura para la liberación del principio activo en el área de la subunidad (X).

Una forma de administración correspondiente es conocida para el experto en la técnica, por ejemplo bajo el nombre de sistema terapéutico osmótico oral (OROS), como también lo son los materiales y métodos adecuados para la preparación de la misma, entre otros de los documentos US 4.612.008, US 4.765.989 y US 4.783.337 entre otras. Las descripciones correspondientes se incorporan de esta manera como referencia y se consideran parte de la publicación.

En otra realización preferida, la subunidad (X) de la forma de administración según la invención tiene la forma de un comprimido, cuyo borde lateral y opcionalmente una de las dos caras principales está cubierta con una capa (Z') de barrera que contiene el componente (c) y/o (d) y/o (f).

El experto en la técnica entiende que las sustancias auxiliares de la(s) subunidad(es) (X) o (Y), así como la(s) capa(s) (Z) de separación opcionalmente presentes y/o la(s) capa(s) (Z') de barrera utilizadas en cada caso para formular la forma de administración según la invención varían en función de la disposición de las mismas en la forma de administración según la invención, el modo de administración así como en función del principio activo particular de los componentes opcionalmente presentes (a) y/o (b) y/o (e) y del componente (c) y/o (d) y/o (f). Los materiales, los cuales tienen las propiedades requeridas en cada caso son conocidos en sí por el experto en la técnica.

Si la liberación del componente (c) y/o (d) y/o (f) a partir de la subunidad (Y) de la forma de administración según la invención es impedida con la ayuda de una cubierta, preferiblemente una capa de barrera, la subunidad puede consistir en materiales convencionales conocidos por el experto en la técnica, siempre que contenga la menos un polímero (C) y opcionalmente (D) para cumplir la condición de dureza de la forma de administración según la invención.

Si no está prevista una capa (Z') de barrera correspondiente para impedir la liberación del componente (c) y/o (d) y/o (f), los materiales de las subunidades deben seleccionarse de tal manera que la liberación del componente (c) y/o (d) particular a partir de la subunidad (Y) prácticamente se descarta. Los materiales indicados posteriormente, que también son adecuados para la producción de la capa de barrera, pueden ser utilizados para este propósito.

Materiales preferidos son aquellos seleccionados del grupo que comprende alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas, glucanos, escleroglucanos, mananos, xantanos, copolímeros de poli(bis(p-carboxifenoxi)propano y ácido sebácico, preferiblemente en una relación molar de 20:80 (comercialmente disponibles bajo el nombre de Polifeprosan 20®), carboximetilcelulosas, éteres de celulosa, ésteres de celulosa, nitrocelulosas, polímeros basados en ácido metacrílico, así como los ésteres de los mismos, poliamidas, policarbonatos, polialquilenos, polialquilenglicoles, poli(óxidos de alquilenos), poli(tereftalatos de alquilenos), poli(alcoholes vinílicos), poli(éteres vinílicos), poli(ésteres vinílicos), polivinilos halogenados, poliglicólicos, polisiloxanos así como poliuretanos y los copolímeros de los mismos.

Materiales especialmente adecuados pueden seleccionarse del grupo que comprende metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxibutilmetilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa (de bajo, medio o elevado peso molecular), acetato-propionato de celulosa, acetato-butilato de celulosa, acetato-ftalato de celulosa, carboximetilcelulosa, triacetato de celulosa, sulfato de celulosa sódica, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de butilo), poli(metacrilato de isobutilo), poli(metacrilato de hexilo), poli(metacrilato de isodecilo), poli(metacrilato de laurilo), poli(metacrilato de fenilo), poli(acrilato de metilo), poli(acrilato de isopropilo), poli(acrilato de isobutilo), poli(acrilato de octadecilo), polietileno, polietileno de baja densidad, polietileno de alta densidad, polipropileno, polietilenglicol, poli(óxido de etileno), poli(tereftalato de etileno), poli(alcohol vinílico), poli(isobutil éter de vinilo), poli(acetato de vinilo) y poli(cloruro de vinilo).

Copolímeros especialmente adecuados pueden seleccionarse del grupo que comprende copolímeros de metacrilato de butilo y metacrilato de isobutilo, copolímeros de metil vinil éter y de ácido maleico de elevado peso molecular, copolímeros de metil vinil éter y de éster monoetílico del ácido maleico, copolímeros de metil vinil éter y de anhídrido maleico así como copolímeros de alcohol vinílico y de acetato de vinilo.

Otros materiales especialmente adecuados para formular la capa de barrera son policaprolactonas llenas de almidón (WO98/20073), poli(éster amidas) alifáticas (DE 19 753 534 A1, DE 19 800 698 A1, EP 0 820 698 A1), poliéster-uretanos alifáticos y aromáticos (DE 19822979), polihidroxicanoatos, especialmente polihidroxitiratos, polihidroxicanoatos, caseína (DE 4 309 528), poliláctidos y copoliláctidos (EP 0 980 894 A1). Las descripciones correspondientes se introducen de esta manera como referencia y se consideran parte de la publicación.

Los materiales indicados anteriormente pueden mezclarse opcionalmente con otras sustancias auxiliares convencionales conocidas por el experto en la técnica, preferiblemente seleccionadas del grupo que comprende agentes de ablandamiento, lubricantes, antioxidantes, como por ejemplo monoestearato de glicerina, derivados de triglicéridos semisintéticos, glicéridos semisintéticos, aceite de ricino hidrogenado, palmitoestearato de glicerina, behenato de glicerina, poli(vinilpirrolidona), gelatina, estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato sódico, talco, benzoato sódico, ácido bórico y sílice coloidal, ácidos grasos, triglicéridos sustituidos, glicéridos, polioxialquilenglicoles, polialquilenglicoles y los compuestos derivados de los mismos.

Si la forma de administración según la invención tiene una capa (Z') de separación, dicha capa, así como la subunidad (Y) no recubierta, puede estar formada preferiblemente por los materiales indicados anteriormente para la capa de barrera. El experto en la técnica entiende que la liberación del principio activo o del componente (c) y/o (d) a partir de la subunidad particular puede controlarse mediante el grosor de la capa de separación.

La forma de administración según la invención tiene una liberación del principio activo de forma controlada. De esta manera es preferiblemente adecuada para una administración a pacientes de dos veces al día.

La forma de administración según la invención puede tener uno o más principios activos susceptibles de abuso al menos parcialmente en forma de liberación adicionalmente retardada, pudiendo conseguir la liberación controlada con ayuda de materiales y procedimientos convencionales conocidos el experto en la técnica, por ejemplo mediante la inclusión del principio activo en una matriz de liberación controlada o mediante la aplicación de una o más cubiertas de liberación controlada. La liberación del principio activo debe, sin embargo, ser controlada de tal forma que las condiciones indicadas anteriormente se cumplan en cada caso, por ejemplo que, en el supuesto de una correcta administración de la forma de administración, el principio activo o los principios activos son liberados prácticamente de forma completa antes de que el componente (c) y/o (d) opcionalmente presente pueda producir un efecto perjudicial. Además, el suplemento de materiales retardantes no debe suponer ningún perjuicio para la dureza necesaria.

La liberación controlada a partir de la forma de administración según la invención se consigue preferiblemente mediante la inclusión del principio activo en una matriz. Las sustancias auxiliares que actúan como materiales de matriz controlan la liberación del principio activo. Materiales de matriz pueden ser, por ejemplo, materiales hidrófilos formadores de gel, a partir de los cuales tiene lugar la liberación de principio activo principalmente por difusión, o materiales hidrófobos, a partir de los cuales tiene lugar la liberación de principio activo principalmente por difusión a través de los poros de la matriz.

Materiales hidrófilos fisiológicamente aceptables que son conocidos por el experto en la técnica pueden utilizarse como materiales de matriz. Preferiblemente se utilizan como materiales de matriz hidrófilos polímeros, especialmente preferible éteres de celulosa, ésteres de celulosa y/o resinas acrílicas. Como materiales de matriz se utilizan muy especialmente preferible etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, ácido poli(met)acrílico y/o los derivados de los mismos, tales como las sales, amidas o ésteres de los mismos.

También se prefieren materiales de matriz formados a partir de materiales hidrófobos como polímeros hidrófobos, ceras, grasas, ácidos grasos de cadena larga, alcoholes grasos o ésteres o éteres correspondientes o mezclas de los mismos. Especialmente preferible se utilizan como materiales hidrófobos mono o diglicéridos de ácidos grasos C_{12} - C_{30} y/o alcoholes grasos C_{12} - C_{30} y/o ceras o mezclas de los mismos.

También es posible utilizar mezclas de los materiales hidrófilos e hidrófobos indicados anteriormente como materiales de matriz.

Por lo demás, los componentes (C) y el componente (D) opcionalmente presente, los cuales sirven para alcanzar la dureza de al menos 500 N necesaria según la invención, pueden servir ya como materiales de matriz adicionales.

Si la forma de administración según la invención está prevista para una administración oral, ésta puede tener preferiblemente una cubierta que sea resistente a jugos gástricos, que se disuelva en función del pH del lugar de liberación. Por medio de esta cubierta, se puede lograr que la forma de administración según la invención pase a través del estómago sin disolverse y que el principio activo no se libere hasta el intestino. La cubierta resistente a jugos gástricos se disuelve preferiblemente a un valor de pH de entre 5 y 7,5.

Materiales y procedimientos correspondientes para la liberación controlada de principios activos así como para la aplicación de cubiertas resistentes a jugos gástricos, son conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo a partir de "Coated Pharmaceutical Dosage Forms - Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials" de Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1ª Edición, 1998, Medpharm Scientific Publishers. La descripción bibliográfica correspondiente se incorpora de esta manera como referencia y se considera parte de la publicación.

Método para la determinación de la dureza

Con el fin de verificar si un material puede utilizarse como componente (C) o (D), se inyecta el material en un comprimido con un diámetro de 10 mm y una altura de 5 mm usando una fuerza de 150 N, a una temperatura que corresponde al menos a la temperatura de ablandamiento del polímero y determinada con ayuda del diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del material inyectado. Con los comprimidos preparados de esta manera, se determina la dureza con la utilización del aparato descrito posteriormente según el método para la determinación de la dureza de comprimidos publicado en la Farmacopea Europea 1997, página 143,144, método n° 2.9.8.. Como aparato de medida se utiliza una máquina para prueba de materiales de la firma Zwick "Zwick Z 2.5", máquina para prueba de materiales con una fuerza máxima de 2,5 kN con un recorrido transversal máximo de 1150 mm, el cual se gradúa mediante una construcción con ayuda de una columna y un tornillo, un espacio de trabajo libre hacia atrás de 100 mm y una velocidad de prueba graduable de entre 0,1 a 800 mm/min y un programa de software: testControl. Se utiliza un pistón con piezas de enroscado y un cilindro (diámetro 10 mm), un medidor de fuerza ejercida, 1 kN de fuerza máxima, 8 mm de diámetro, clase 0,5 a partir de 10 N, clase 1 a partir de 2 N según ISO 7500-1, con certificado de prueba del fabricante M según DIN 55350-18 (Zwick-Fuerza bruta máxima 1,45 kN) para la medición (todos estos son aparatos de la empresa Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Alemania) con el número de pedido BTC-FR 2.5 TH. D09 para la máquina para prueba, el número de pedido BTC-LC 0050N. P01 para el medidor de fuerza ejercida, el número de pedido BO 70000 S06 para la el sistema de centrado.

La figura 1 muestra la medición de la dureza de un comprimido, especialmente el dispositivo (6) de ajuste del comprimido (4) utilizado antes y durante la medición. Para ello se fija el comprimido (4) entre la placa (1) de presión superior y la placa (3) de presión inferior del dispositivo para ejercer fuerza no mostrado con ayuda de dos dispositivos de sujeción compuestos de dos partes, los cuales se fijan cada uno a las placas de presión superior o inferior después de ajustar la distancia (5) necesaria para la toma y para el centrado del comprimido utilizado para la medición. Para el ajuste de la distancia (5) los dispositivos de sujeción compuestos de dos partes, pueden moverse horizontalmente hacia fuera o hacia dentro sobre la placa de presión sobre la que reposan respectivamente.

Se clasifican también como resistentes a la rotura bajo una carga específica los comprimidos que no se han roto, pero que opcionalmente han sufrido una deformación plástica por la acción de la fuerza.

En las formas de administración obtenidas según la invención se mide la dureza según el método indicado, examinando igualmente las formas de administración que no sean comprimidos.

A continuación se explica la invención por medio de ejemplos. Estas explicaciones son únicamente a modo de ejemplo y no restringen el concepto general de la invención.

Ejemplo 1:

Componentes	Por cada comprimido	Mezcla básica total
Clorhidrato de tramadol	100,0 mg	1495,0 g
Poli(óxido de etileno), NF, PM 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	167,8 mg	2508,6 g
Hidroxipropilmetilcelulosa 100 000 m Pas	33,5 mg	500,8 g
Polietilenglicol (PEG 6000)	33,5 mg	500,8 g
Butilhidroxitoluol (BHT)	0,2 mg	3,0 g
Peso total	335,0 mg	5008,2 g

La cantidad de BHT indicada se disolvió en etanol (96%), de manera que se obtuvo una disolución etanólica al 7,7% (m/m). Ésta se mezcló primero con 150 g de poli(óxido de etileno) en una mezcladora rápida durante 30 minutos y a continuación se añadió la cantidad restante de poli(óxido de etileno) y se agitó de nuevo durante 30 minutos. Se secó la masa a 40 °C durante 12 horas.

Se añadieron todos los componentes restantes y se mezclaron en una mezcladora de caída libre durante 15 minutos. Se dosificó la mezcla de polvo en una extrusora. Para la extrusión se utilizó una extrusora de doble husillo de la empresa Leistritz (Nuremberg) del tipo Micro 27 GL 40 D, diámetro del husillo 18 mm. Se utilizaron husillos con extremos de husillo romos, estando el hexágono de maniobra interior en el extremo de los husillos cerrado con una caperuza. Como tobera sirve una tobera redonda que se puede calentar con un diámetro de 8 mm. Todo el procedimiento se llevó a cabo a atmósfera de N₂.

Para la extrusión se eligieron los siguientes parámetros:

Velocidad de los husillos:	100 Upm
Caudal:	4 kg/h
Temperatura del producto:	125°C
Temperatura de la camisa:	120°C

El extrudido aún caliente se enfrió a atmósfera de nitrógeno. La barra enfriada se aisló en comprimidos de dos planos.

La dureza de los comprimidos se determinó según el método descrito anteriormente. No apareció ninguna rotura con la acción de una fuerza de 500 N. El comprimido no pudo desmenuzarse ni utilizando un martillo, ni con la ayuda de un mortero y una mano de mortero.

Se determinó la coloración de la barra enfriada o de los 10 comprimidos separado en unidades a partir de la misma con la ayuda del MUNSELL BOOK OF COLOUR como N 9,5/, de manera que la forma de administración preparada según el procedimiento según la invención no presentó ninguna alteración de la coloración por el termomoldeo con ayuda de una extrusora.

REIVINDICACIONES

1. Forma de administración termoconformada mediante extrusión, sin alteración de la coloración, a prueba de abuso, caracterizada porque tiene, además de uno o más principios (A) activos susceptibles de abuso, así como opcionalmente sustancias (B) auxiliares fisiológicamente aceptables, al menos un polímero (C) sintético o natural y opcionalmente al menos una cera (D), teniendo el componente (C) y el componente (D) opcionalmente presente una dureza de al menos 500 N.
2. Forma de administración según la reivindicación 1, caracterizada porque se presenta en forma de un comprimido.
3. Forma de administración según la reivindicación 1, caracterizada porque se presenta en forma de múltiples partículas, preferiblemente en forma de microcomprimidos, micropellets, gránulos, esferoides, perlas o pellets, opcionalmente compactados en comprimidos o llenados en cápsulas.
4. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque contiene como polímero (C) al menos un polímero seleccionado del grupo que comprende óxido de polietileno, óxido de polimetileno, óxido de polipropileno, polietileno, polipropileno, poli(cloruro de vinilo), policarbonato, poliestireno, poliacrilato, copolímeros y mezclas de los mismos, preferiblemente óxido de polietileno.
5. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el óxido de polietileno (C) tiene un peso molecular de al menos 0,5 millones.
6. Forma de administración según la reivindicación 5, caracterizada porque el peso molecular del óxido de polietileno (C) es de al menos 1 millón.
7. Forma de administración según la reivindicación 6, caracterizada porque el peso molecular del óxido de polietileno (C) es de 1 a 15 millones.
8. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque contiene como cera (D) al menos una cera natural, semisintética o sintética con un punto de ablandamiento de al menos 60°C.
9. Forma de administración según la reivindicación 8, caracterizada porque la cera (D) es cera de carnaúba o cera de abejas.
10. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque el (los) componente(s) (C) y opcionalmente (D) está(n) presente(s) en cantidades tales que la forma de administración tiene una dureza de al menos 500 N.
11. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque el principio (A) activo es al menos un principio activo seleccionado del grupo que comprende opioides, tranquilizantes, estimulantes, barbitúricos y otros narcóticos.
12. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque presenta adicionalmente al menos uno de los siguientes componentes a)-f):
 - (a) al menos una sustancia que irrita las fosas nasales y/o la faringe,

- (b) al menos un agente que aumenta la viscosidad, que con ayuda de una cantidad mínima necesaria de un líquido acuoso forma un gel con el extracto obtenido de la forma de administración, que preferiblemente continúa siendo distinguible visualmente cuando se añade a una cantidad adicional de líquido acuoso,
 - (c) al menos un antagonista para el principio activo o principios activos susceptibles de abuso,
 - (d) al menos un emético,
 - (e) al menos un colorante como agente aversivo,
 - (f) al menos una sustancia amarga.
13. Forma de administración según la reivindicación 12, caracterizada porque la sustancia irritante según el componente (a) causa un escozor, un picor, un impulso a estornudar, un incremento de las secreciones o una combinación de al menos dos de estos estímulos.
14. Forma de administración según la reivindicación 12 ó 13, caracterizada porque la sustancia irritante según el componente (a) se basa en uno o más constituyentes de al menos una droga con sustancias picantes.
15. Forma de administración según la reivindicación 14, caracterizada porque la droga con sustancias picantes es al menos una droga seleccionada del grupo que comprende *Allii sativi Bulbus*, *Asari Rhizoma c. Herba*, *Calami Rhizoma*, *Capsici Fructus* (pimiento), *Capsici Fructus acer* (guindilla), *Curcumae longae Rhizoma*, *Curcumae xanthorrhizae Rhizoma*, *Galangae Rhizoma*, *Myristicae Semen*, *Piperis nigri Fructus* (pimienta), *Sinapis albae* (Erucae) *Semen*, *Sinapis nigri Semen*, *Zedoariae Rhizoma* y *Zingiberis Rhizoma*, especialmente preferible al menos una droga seleccionada del grupo que comprende *Capsici Fructus* (pimiento), *Capsici Fructus acer* (guindilla) y *Piperis nigri Fructus* (pimienta).
16. Forma de administración según una de las reivindicaciones 14 ó 15, caracterizada porque el constituyente de la droga con sustancias picantes está presente como un compuesto o-metoxi(metil)fenol, un compuesto de amida de ácido, una esencia de mostaza o un compuesto de sulfuro, o se deriva de uno de tales compuestos.
17. Forma de administración según una de las reivindicaciones 14 a 16, caracterizada porque el constituyente de la droga con sustancias picantes es al menos un constituyente seleccionado del grupo que comprende miristicina, elemicina, isoeugenol, β -asarona, safrol, gingeroles, xantorrizol, capsaicinoides, preferiblemente capsaicina, piperina, preferiblemente trans-piperina, glucosinolatos, preferiblemente basados en esencias no volátiles de la mostaza, especialmente preferible basados en esencia de mostaza con sustituyentes p-hidroxibencilo, esencia de mostaza con sustituyentes metilmercapto o esencia de mostaza con sustituyentes metilsulfonilo, y compuestos derivados de estos constituyentes.
18. Forma de administración según una de las reivindicaciones 12 a 17, caracterizada porque el componente (b) es al menos un agente que aumenta la viscosidad seleccionado del grupo que comprende celulosa microcristalina con el 11% en peso de carboximetilcelulosa sódica (Avicel® RC591), carboximetilcelulosa sódica (Blanose®, CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), ácido poliacrílico (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), harina de semillas de algarroba (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), pectinas de cítricos o de manzana

(Cesapectin® HM Medium Rapid Set), almidón de maíz céreo (C*Gel 04201®), alginato sódico (Frimulsion ALG (E401)®), harina de semillas de guar (Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), iota-carragenina (Frimulsion D021®), goma karaya, goma gellan (Kelcogel F®, Kelcogel LT100®), galactomanano (Meyprogat 150®), harina de semilla de tara (Polygum 43/1®), alginato de propilenglicol (Protanal-Ester SD-LB®), hialuronato sódico, tragacanto, goma tara (Vidogum SP 200®), polisacáridos fermentados de goma welan (K1A96) y goma xantan (Xantural 180®).

19. Forma de administración según una de las reivindicaciones 12 a 18, caracterizada porque el componente (c) es al menos un antagonista opioide seleccionado del grupo que comprende naloxona, naltrexona, nalmefeno, nalid, nalmexona, nalorfina, nalbufina y un compuesto correspondiente fisiológicamente aceptable, especialmente una base, una sal o solvato.
20. Forma de administración según una de las reivindicaciones 12 a 18, caracterizada porque el componente (c) es al menos un neuroléptico como antagonista de estimulantes, preferiblemente seleccionado del grupo que comprende haloperidol, prometacina, flufenacina, perfenacina, levomepromacina, tioridacina, peracina, clorpromacina, clorprotixeno, zuclopentixol, flupentixol, protipendil, zotepina, benperidol, pipamperona, melperona y bromoperidol.
21. Forma de administración según una de las reivindicaciones 12 a 20, caracterizada porque el emético según el componente (d) se basa en uno o más constituyentes de Radix Ipecacuanhae (raíz de ipecacuana), preferiblemente basado en el constituyente emetina, y/o es apomorfina.
22. Forma de administración según una de las reivindicaciones 12 a 21, caracterizada porque el componente (e) es al menos un colorante fisiológicamente aceptable.
23. Forma de administración según una de las reivindicaciones 12 a 22, caracterizada porque el componente (f) es al menos una sustancia amarga seleccionada del grupo que comprende esencias aromáticas, preferiblemente esencia de menta, esencia de eucalipto, esencia de almendras amargas, mentol y las mezclas de las mismas, sustancias aromáticas de frutas, preferiblemente de limones, naranjas, limas, pomelo y las mezclas de al menos dos componentes de los mismos, benzoato de denatonium y las mezclas de al menos dos componentes de los mismos.
24. Forma de administración según una de las reivindicaciones 12 a 23, caracterizada porque el principio activo o principios (A) activos está/están separados espacialmente del componente (c) y/o (d) y/o (f), preferiblemente sin contacto directo, encontrándose el principio activo o los principios activos (A) en al menos una subunidad (X) y los componentes (c) y/o (d) y/o (f) en al menos una subunidad (Y), y que, cuando la forma de administración se administra correctamente, los componentes (c) y/o (d) y/o (f) de la subunidad (Y) no producen su efecto durante la toma y/o en el organismo.
25. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 24, caracterizada porque contiene al menos un principio activo al menos parcialmente en forma de liberación controlada.
26. Forma de administración según la reivindicación 25, caracterizada porque cada uno de los principios (A) activos susceptibles de abuso se encuentra en una matriz de liberación controlada.

27. Forma de administración según la reivindicación 26, caracterizada porque el componente (C) y/o el componente (D) opcionalmente presente también sirve como material de matriz de liberación controlada.
28. Procedimiento para la preparación de una forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 27, caracterizado porque
- z) se mezclan los componentes (A), (B), (C) y el componente (D) opcionalmente presente, así como los componentes (a) a (f) opcionalmente presentes conjuntamente, o, siempre que sea necesario, por separado con adición del componente (C) y opcionalmente (D),
- y) se calientan la mezcla resultante o las mezclas resultantes en la extrusora al menos hasta el punto de ablandamiento del componente (C) y se extruden mediante la aplicación de fuerza a través de la abertura de salida de la extrusora,
- x) se separa en unidades el extrudido aún plástico y se moldea en la forma de administración o
- w) el extrudido separado en unidades enfriado y opcionalmente recalentado se moldea en la forma de administración,
- realizándose las etapas del procedimiento y) y x) y opcionalmente las etapas del procedimiento z) y w) a atmósfera de gas inerte.
29. Procedimiento según la reivindicación 28, caracterizado porque el mezclado de los componentes según z) tiene lugar ya en la extrusora a atmósfera de gas inerte.
30. Procedimiento según la reivindicación 28 ó 29, caracterizado porque las mezclas según z) se extruden conjuntamente o por separado.
31. Procedimiento según una de las reivindicaciones 28 a 30, caracterizado porque la mezcla o las mezclas según z) se extruden a través de una tobera con al menos un orificio.
32. Procedimiento según una de las reivindicaciones 28 a 31, caracterizado porque el extrudido se separa en unidades mediante golpeo.
33. Procedimiento según una de las reivindicaciones 28 a 32, caracterizado porque el extrudido tiene forma de barra y, con ayuda de rodillos de calandria de movimiento inverso, que tienen huecos enfrentados sobre su camisa de rotación, y se moldea y se separa en unidades.
34. Procedimiento según una de las reivindicaciones 28 a 32, caracterizado porque el extrudido que se puede separar en unidades se peletiza o se compacta en comprimidos.
35. Procedimiento según una de las reivindicaciones 28 a 34, caracterizado porque se utiliza una atmósfera de gas inerte de nitrógeno.
36. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 27, que se puede obtener según una de las reivindicaciones 28 a 35.

RESUMEN

La presente invención se refiere a una forma de administración termoconformada sin extrusión, a prueba de abuso que contiene, además de uno o más principios activos susceptibles de abuso, así como opcionalmente sustancias auxiliares fisiológicamente aceptables, al menos un polímero sintético o natural con una dureza de al menos 500 N y un procedimiento para la preparación de la misma.